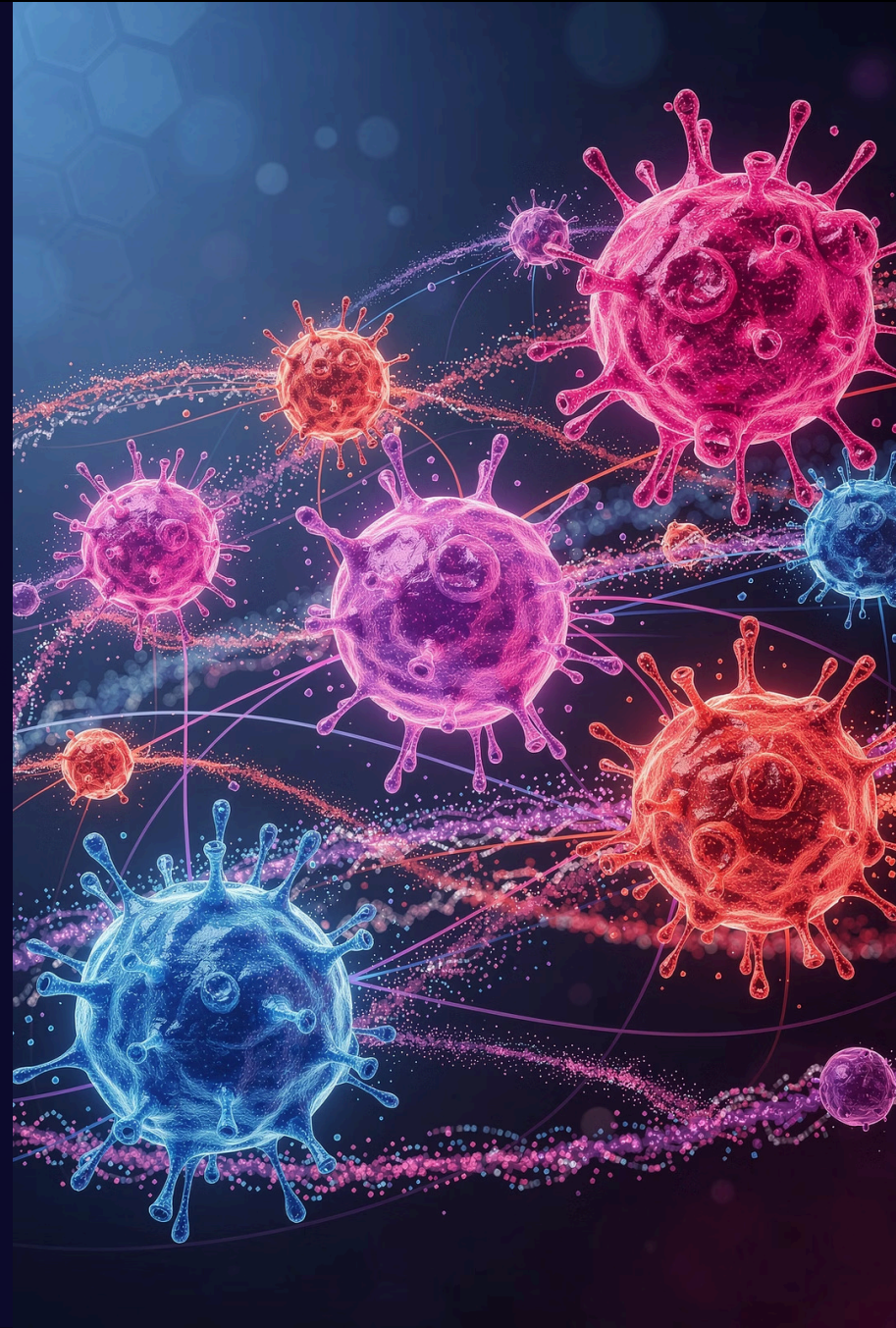
Bağışıklık Sistemi: Dost ve Düşmanı Tanıma, Savunma ve Hafızaya Alma

Ders Sunumu

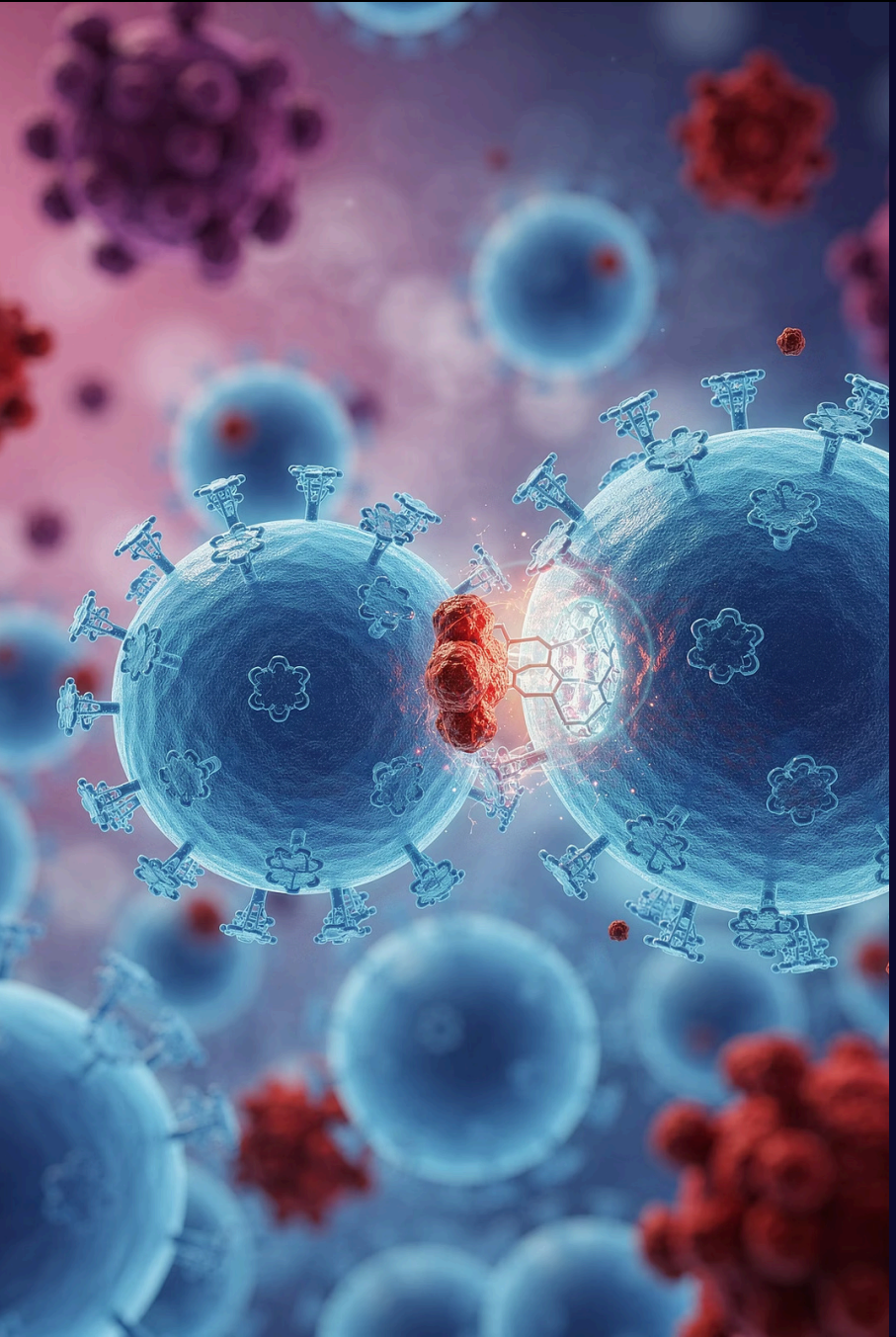
Teradigma



Görünmez Kuşatma

Her an solunan havada, tüketilen gıdalarda ve temas edilen yüzeylerde sayısız mikroorganizma bulunur.

Bu kesintisiz tehdide karşı, organizmanın bütünlüğünü korumak üzere tertip edilmiş olağanüstü karmaşıklıkta bir savunma ve gözetim ağı devreye girer: **bağışıklık sistemi**.



Sistemin Temel Operasyonel Prensibi

Bağışıklık sisteminin en temel kabiliyeti, "öz" (*self*) ile "öz olmayan" (*non-self*) arasında ayrım yapabilmesidir.

Dost Tanıma

Vücudun kendi moleküler kimliğine ait yapılar "dost" olarak tanınır ve tolere edilir.

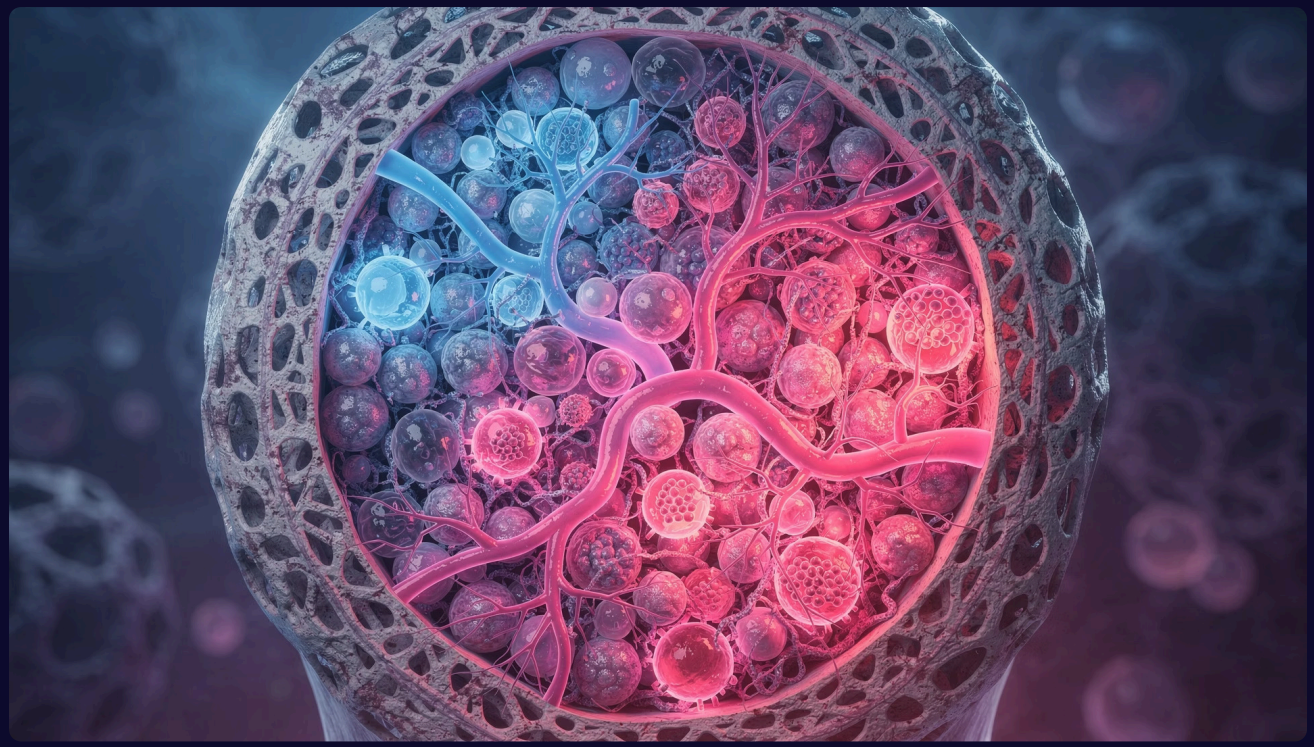
Düşman Algılama

Bu kimliğe uymayan her yapı "düşman" olarak algılanır ve yanıt tetiklenir.

Dinamik Kimlik

Bu "biyolojik kimlik", statik bir liste değil; sürekli denetlenen, sınırları çizilen dinamik bir varlık halidir.

> *Atomların bu ayrımı "bilerek" yapması mümkün değildir. Peki bu hassas tanıma yeteneği, cansız maddeye nasıl kodlanmıştır?*



Birincil Lenfoid Organlar: Üretim ve Eğitim Merkezi

Bağışıklık hücreleri, önce **birincil lenfoid organlarda** üretilir ve olgunlaştırılır.

Kemik İliği

Tüm lökositlerin köken aldığı ana üretim merkezidir; B lenfositleri burada olgunlaştırılır.

Timus Bezi

T lenfositlerinin sıkı bir seçim ve olgunlaştırma sürecinden geçirildiği eğitim merkezidir; bebeklik döneminde en aktif hâldedir, ergenlikle birlikte küçülür.

İkincil Lenfoid Organlar: Gözetim ve Müdahale Merkezi

Olgunlaşmış hücreler, **ikincil lenfoid organlarda** antijenlerle karşılaşır ve savunma yanıtları bu merkezlerde başlatılır.

Lenf Düğümleri

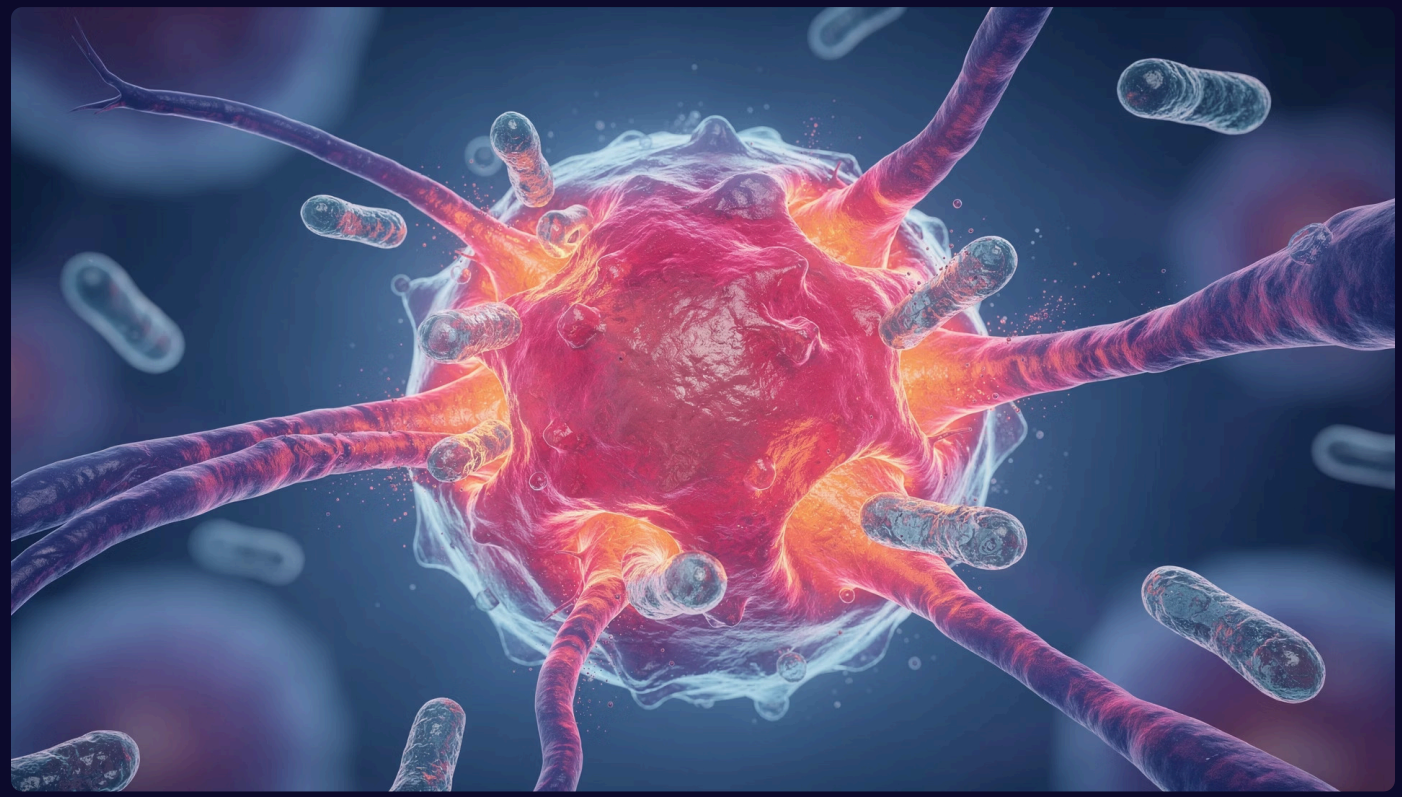
Lenf sıvısını filtreleyen; antijenlerin, lenfositlerle buluşturulduğu gözetim istasyonlarıdır.

Dalak

Kanı filtreleyerek kan yoluyla taşınan patojenlere karşı yanıtların koordine edildiği merkezdir.

MALT

Sindirim ve solunum yollarının kapılarında yerel savunma hattı oluşturur; bademcikler ve Peyer plakları bu sisteme dahildir.



Fagositler: İlk Müdahale Kuvveti

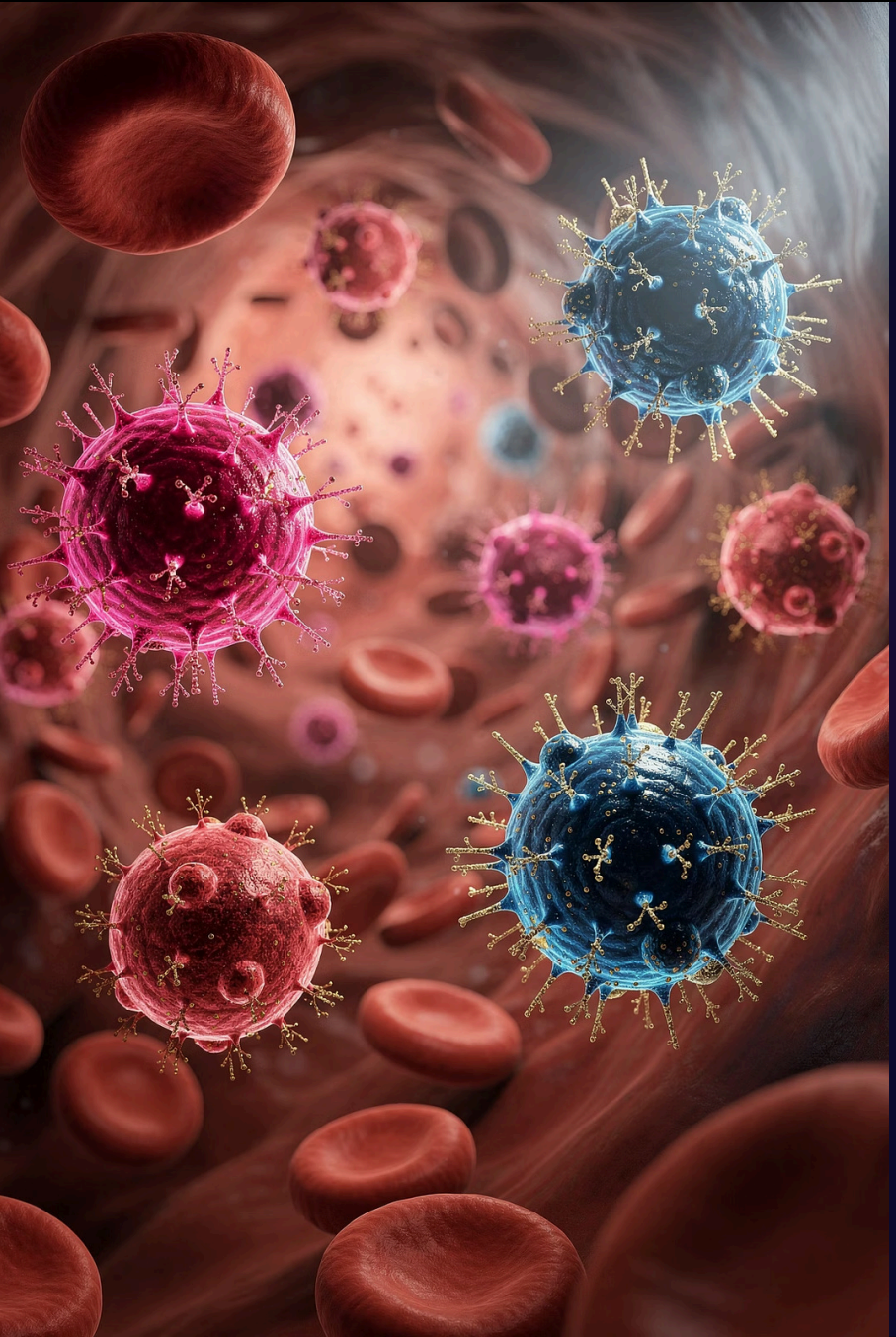
Savunma ordusunun ilk müdahale gücü, patojenler ile atıkları fagosite eden **fagositlerdir**.

Makrofajlar

Dokulara yerleşik olarak bulunan, patojenleri yutan ve parçaladığı antijenik peptitleri lenfositlere sunan çok işlevli hücrelerdir.

Nötrofiller

Kanda en bol bulunan lökosit türüdür; enfeksiyon bölgesine ilk ulaşan acil müdahale birimi işlevi görür ve irin oluşumunun temel bileşenidir.



Lenfositler: Özgül Savunmanın Aktörleri

B Lenfositleri

Hümoral bağışıklıktan sorumludur; antijen uyarısıyla plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretimi başlatılır.

Yardımcı T Hücreleri

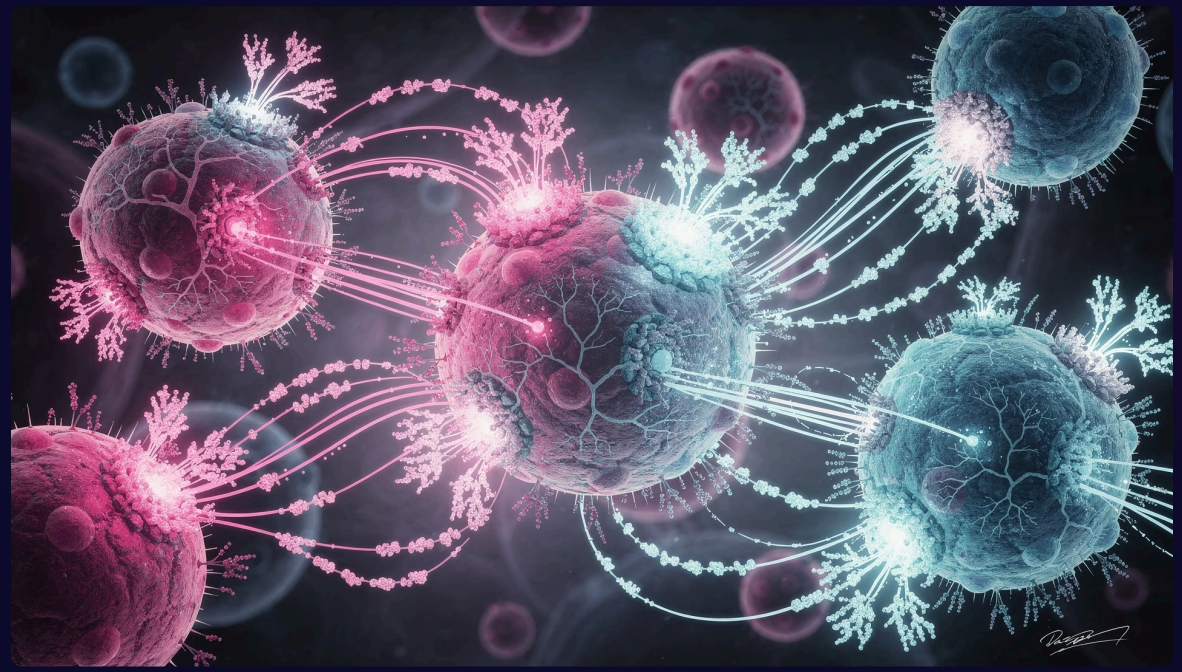
Diğer bağışıklık hücrelerini aktive eden ve immün yanıtı koordine eden sinyal molekülleri salgılanır.

Sitotoksik T Hücreleri

Virüsle enfekte olmuş veya kanserleşmiş hücreler bu hücreler aracılığıyla doğrudan yok edilir.

NK Hücreleri

Belirli bir antijen tanımaya gerek duyulmadan anormal hücreler tespit edilerek ortadan kaldırılır.

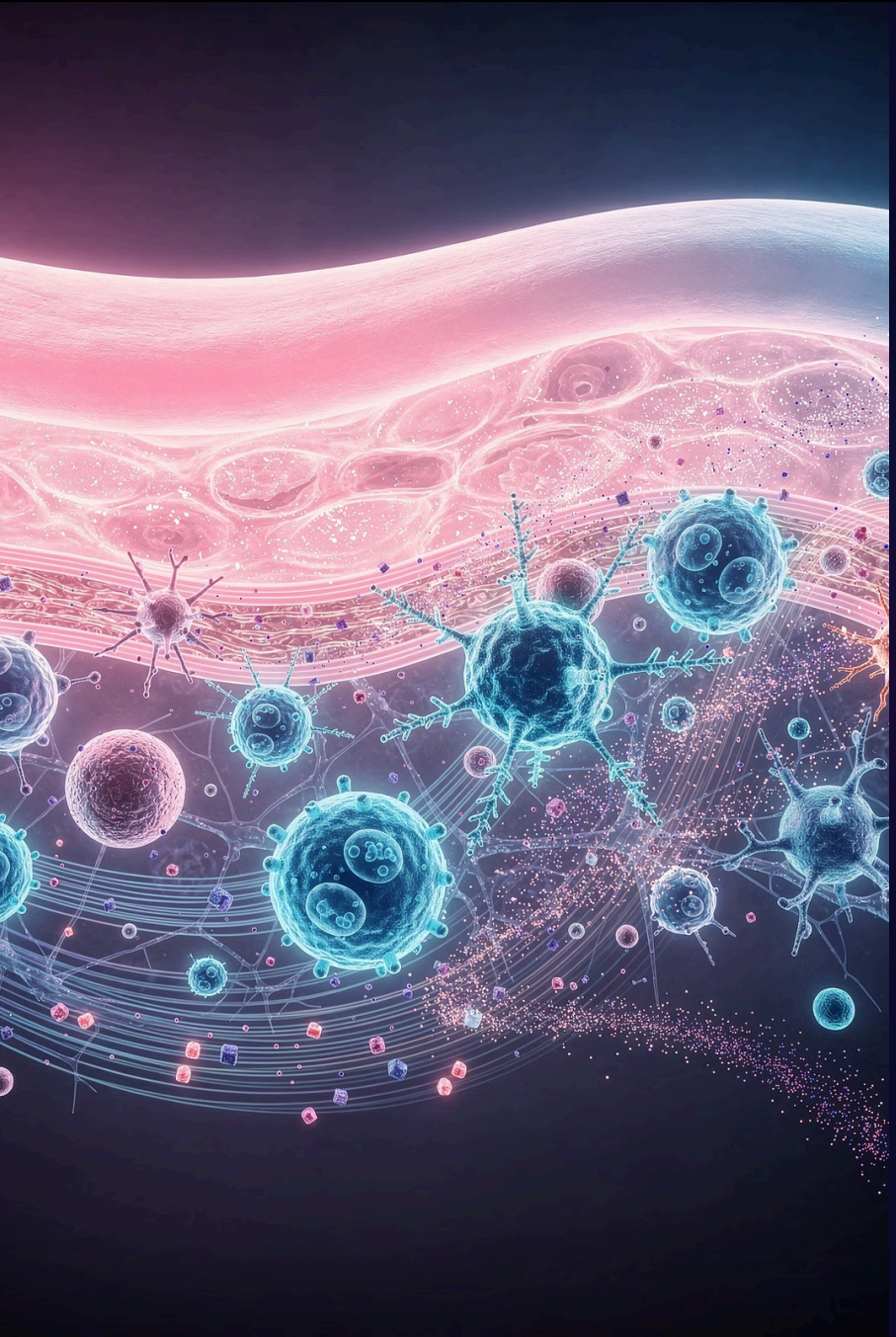


Sitokinler: Kimyasal İletişim Ağı

Bağışıklık sisteminin dağınık bileşenleri arasındaki koordinasyon, **sitokinler** adı verilen sinyal proteinleri aracılığıyla sağlanır.

- İnterlökinler, interferonlar ve kemokinler farklı görevler üstlenir
- Hücrelerin enfeksiyon bölgesine çağrılması, çoğalması ve farklılaşması bu moleküller tarafından yönetilir
- İltihabi reaksiyonların başlatılması ve baskılanması da bu kimyasal dil üzerinden kontrol edilir

> *Yüzlerce farklı sitokin molekülünün doğru zamanda, doğru yerde ve doğru miktarda devreye girecek şekilde tertip edilmesi, hangi akıl ve iradenin eseridir?*



Doğal Bağışıklık: Hızlı ve Genel Savunma

Doğal bağışıklık, patojenle daha önce hiç karşılaşılmamış olsa bile dakikalar-saatler içinde harekete geçen ilk savunma hattıdır.

→ Özgüllük Taşımaz

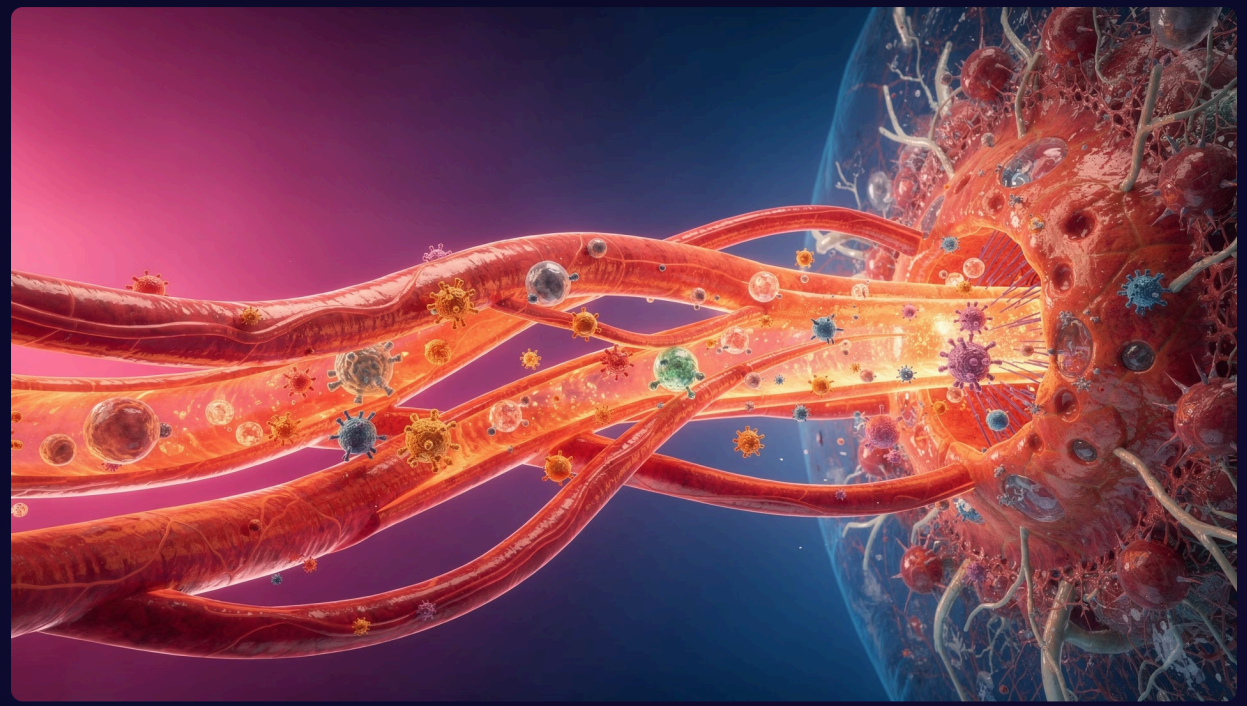
Aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında yanıt değişmez.

→ Genel Desen Tanıma

Patojenlerin çoğunda ortak olarak bulunan genel moleküler desenlere (*PAMPs*) karşı, Örgü Tanıyan Reseptörler (*PRRs*) aracılığıyla savunma tetiklenir.

→ Fiziksel Engeller

Deri, mukoza, antimikrobiyal peptitler ve mide asidi ilk koruyucu hattı oluşturur.



İnflamasyon: Doku Savunmasının Koordineli Yanıtı

İnflamasyon, doku hasarı veya enfeksiyon durumunda doğal bağışıklığın organize ettiği kritik bir yanıttır.

Belirtiler

Kızarıklık, sıcaklık, şişme ve ağrı ile karakterizedir.

Mekanizma

Kan damarlarının genişlemesiyle dolaşımdaki bağışıklık hücreleri ve plazma proteinleri hızla enfeksiyon bölgesine yönlendirilir.

Amaç

Tehdidin kontrol altına alınması ve doku onarımının başlatılması bu süreç aracılığıyla sağlanır.

Edinsel Bağışıklık: Özgül ve Hafızalı Savunma

Edinsel bağışıklık, doğal hattın yetersiz kaldığı durumlarda günler içinde devreye giren, yüksek özgüllükte ve hafıza yeteneğine sahip savunma koludur.

1 Özgül Yanıt

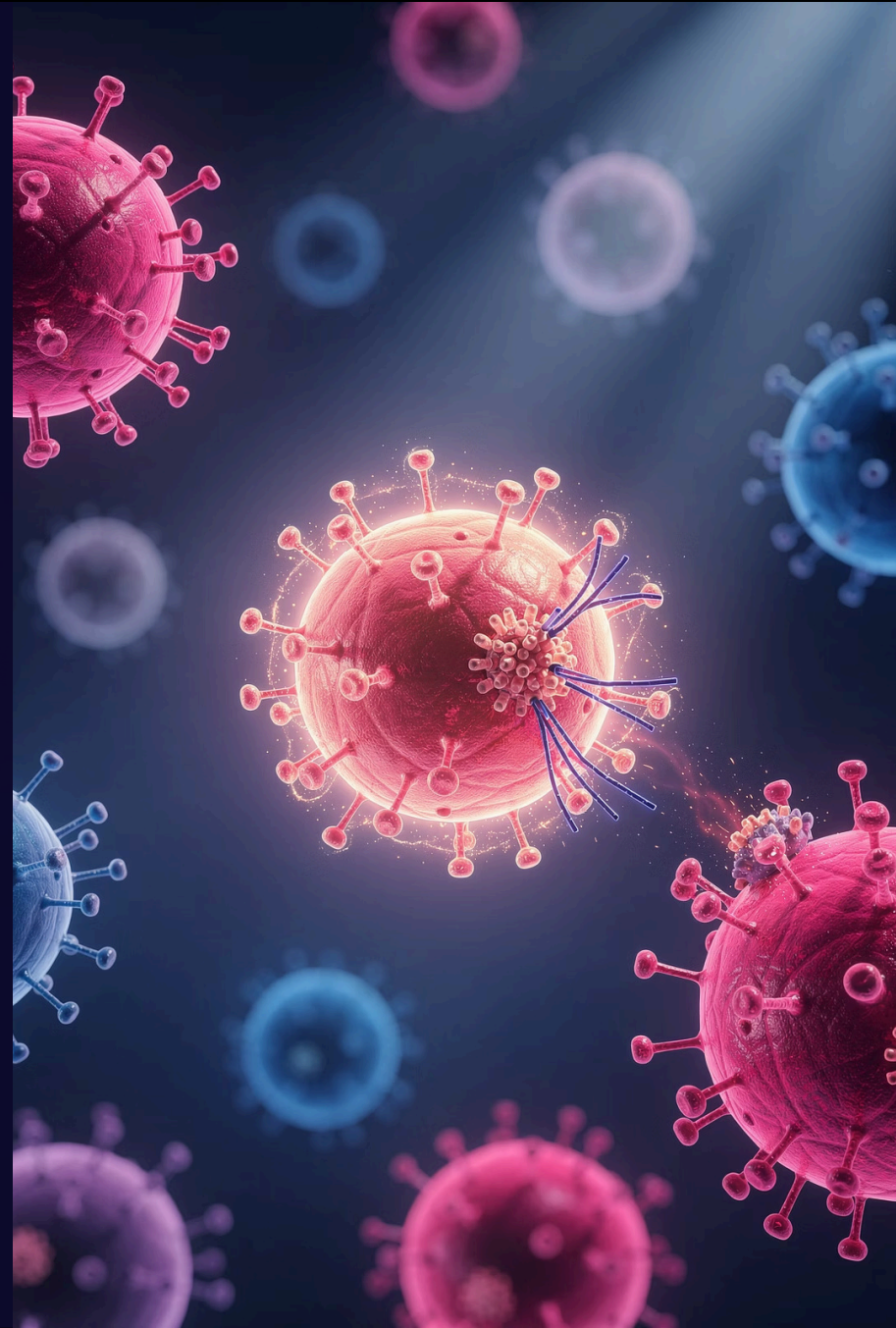
Her bir patojene özgü yanıt oluşturulur.

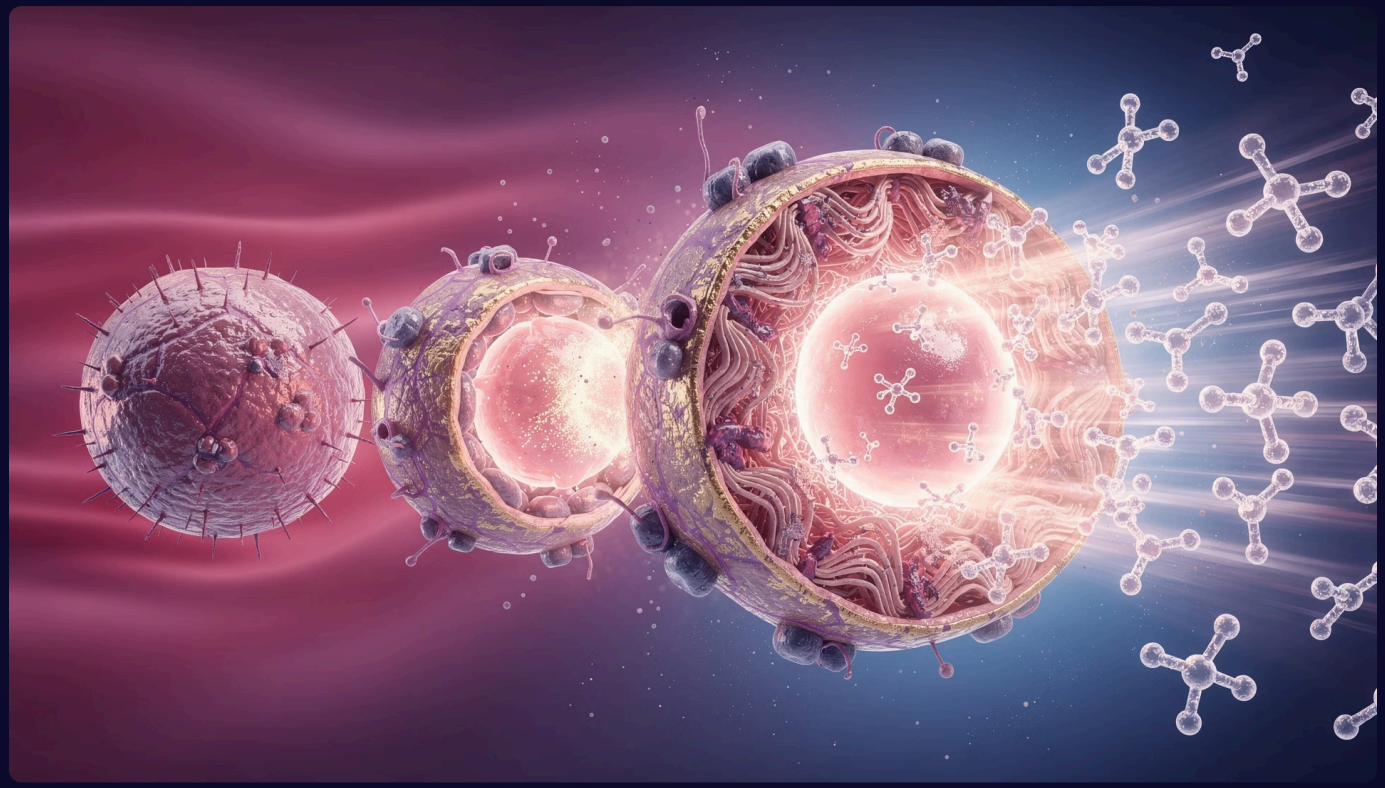
2 İmmünolojik Hafıza

Aynı patojenle gelecekteki karşılaşmalar için uzun süreli immünolojik hafıza kodlanır.

3 Entegrasyon

Bu iki sistem birbiriyle entegredir: doğal sistemin topladığı antijenik bilgi, edinsel sistemi harekete geçirir.





Hümoral Bağışıklık: Antikor Üretim Süreci

B lenfositleri, yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla belirli bir antijeni tanıdığında ve yardımcı T hücrelerinden onay sinyali aldığında aktive edilir.

Plazma Hücreleri

Kısa ömürlü antikor fabrikalarıdır; uyarıcı antijene özgü milyonlarca antikor molekülü sentezlenerek kana salgılanır.

Bellek B Hücreleri

Uzun ömürlüdür; aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında çok daha hızlı ve güçlü bir antikor yanıtı başlatılır.

Hücresel Bağışıklık: T Hücresi Aracılı Savunma

Hücresel bağışıklık, özellikle hücre içine yerleşmiş patojenlere ve kanser hücrelerine karşı etkilidir.

Yardımcı T Hücreleri

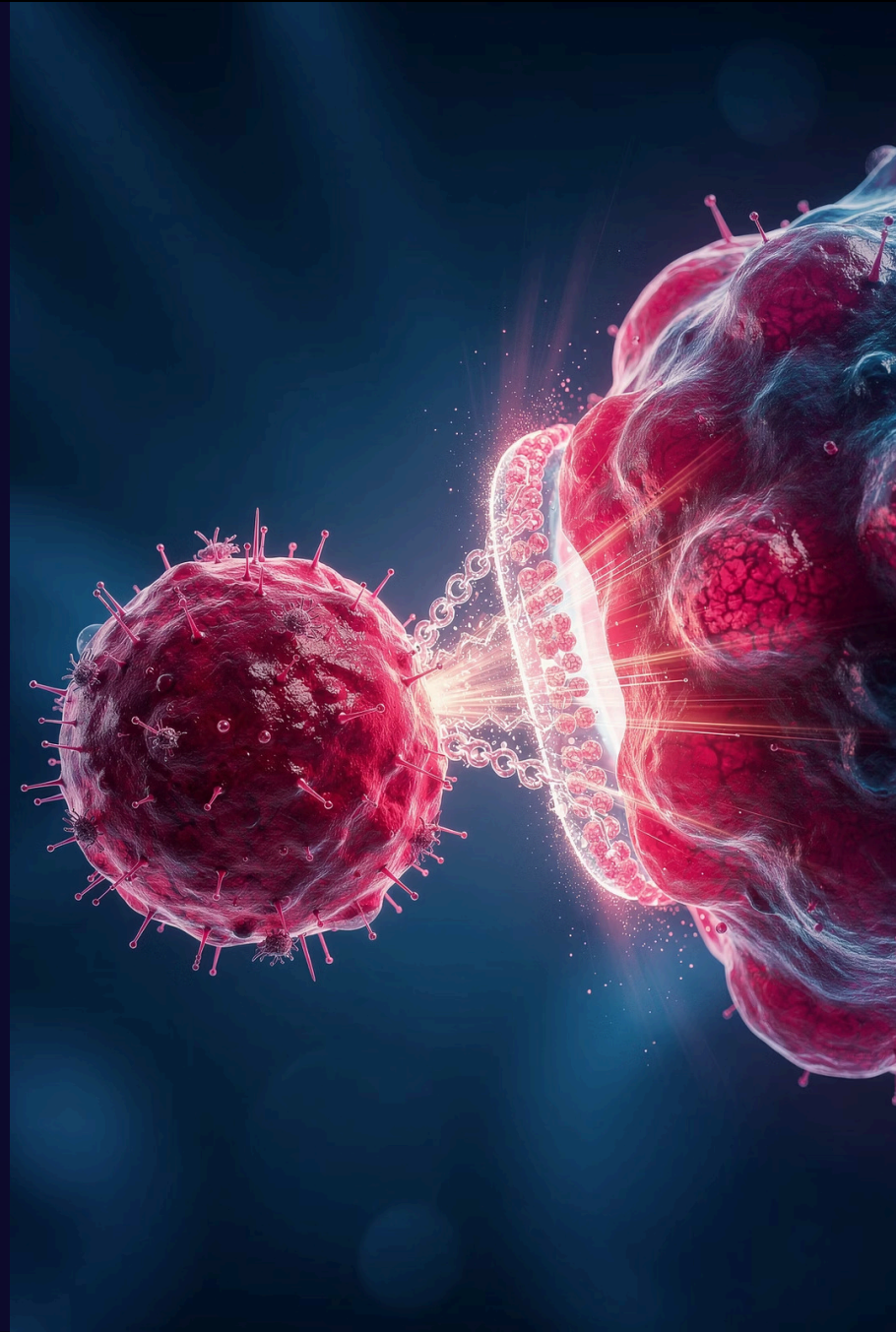
Hem B hücrelerini hem de sitotoksik T hücrelerini uyararak genel savunma stratejisi koordine edilir.

Sitotoksik T Lenfositleri (CTL)

Enfekte veya anormalleşmiş hücreler, yüzeylerinde sundukları antijenler aracılığıyla tanınır ve programlanmış hücre ölümüne (*apoptoz*) yönlendirilir.

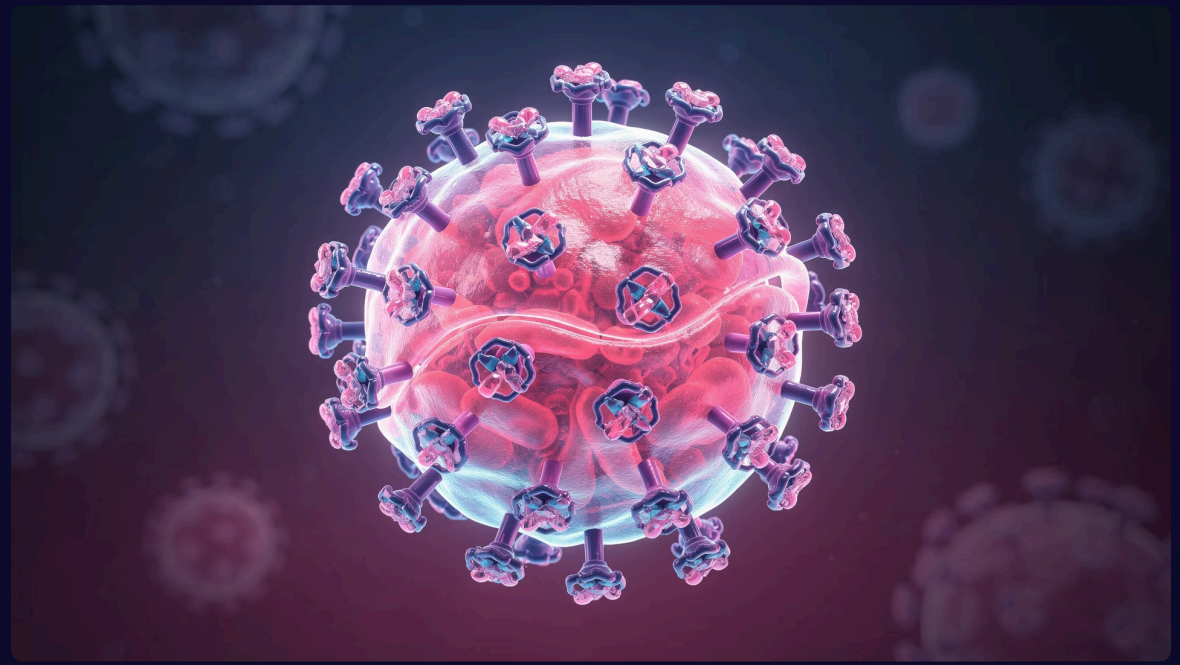
Bellek T Hücreleri

Aynı enfeksiyonla tekrar karşılaşıldığında hızla çoğalarak enfekte hücrelerin temizlenmesini hızlandırır.



Doğal ve Edinsel Bağışıklığın Karşılaştırması

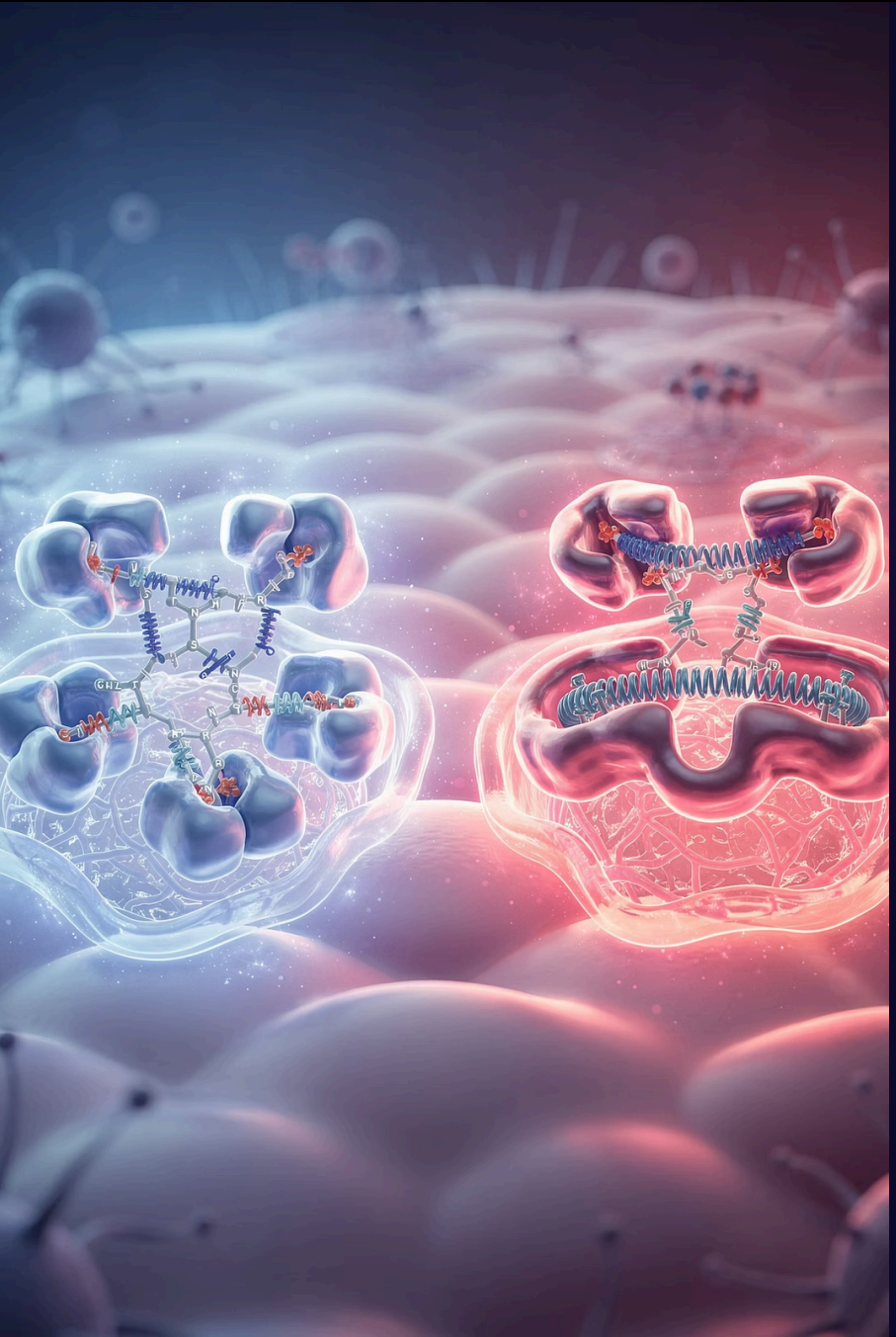
Özellik	Doğal Bağışıklık	Edinsel Bağışıklık
Yanıt Hızı	Dakikalar–Saatler	Günler
Özgüllük	Düşük (genel desenler)	Yüksek (her antijene özgü)
Hafıza	Yok	Var (bazen ömür boyu)
Temel Hücreler	Fagositler, NK Hücreleri	T ve B Lenfositleri
Tanıma Mekanizması	PRR'ler	BCR ve TCR



Antijen Sunumu: Tehdidin Kimlik Tespiti

Edinsel bağışıklığın harekete geçirilmesi, tehdidin **Antijen Sunan Hücreler (ASH)** tarafından T lenfositlerine sunulmasıyla başlar.

- Makrofajlar, dendritik hücreler ve B hücreleri bu sunumu üstlenen profesyonel hücrelerdir
- Patojenden elde edilen antijenik peptitler, **Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (MHC)** moleküllerine yüklenerek hücre yüzeyinde sergilenir
- T lenfositleri patojenleri doğrudan değil, yalnızca MHC üzerinde sunulan bu peptitleri tanıyacak şekilde programlanmıştır



MHC Sınıfları: İki Farklı Tehdit Kanalı

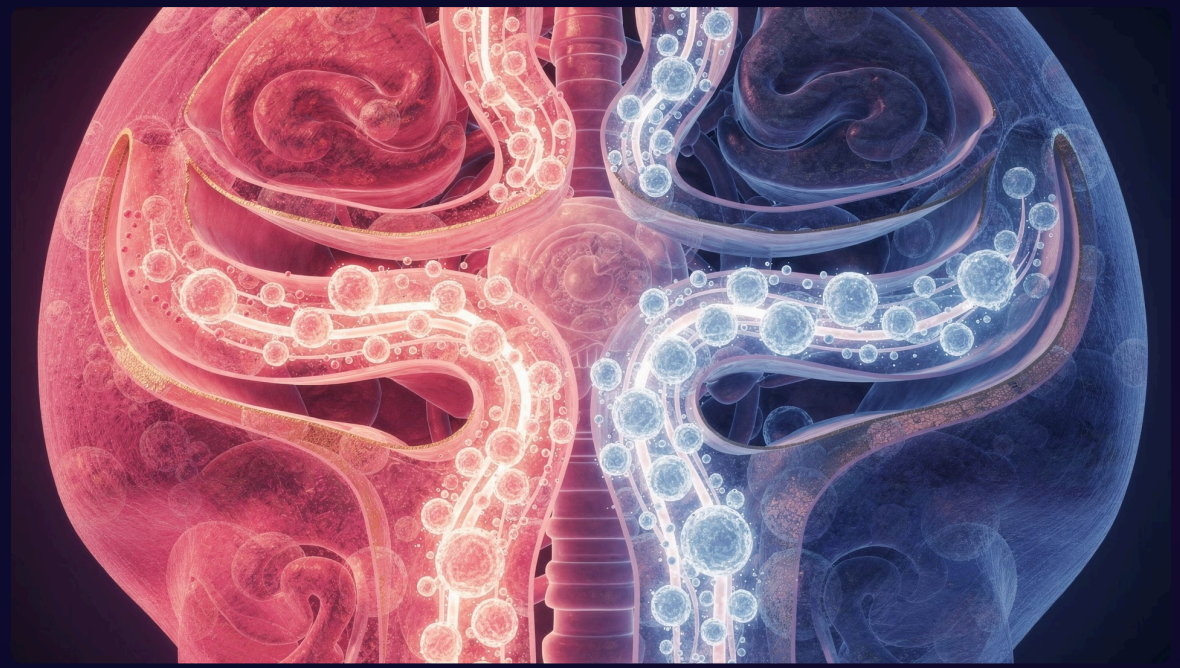
MHC molekülleri iki ana sınıfa ayrılır; bu ayrım, tehdidin kaynağına göre farklı savunma stratejilerinin tetiklenmesini sağlar.

MHC Sınıf I

Tüm çekirdekli hücrelerde bulunur; hücre *içinde* üretilen anormal proteinler sergilenir ve sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınarak hedef hücre yok edilir.

MHC Sınıf II

Yalnızca profesyonel ASH'lerde bulunur; hücre *dışından* alınan antijenler sergilenir ve yardımcı T hücreleri aktive edilerek genel savunma alarmı başlatılır.



Merkezi Tolerans: Timustaki Çift Aşamalı Eleme

Öz-toleransın temeli, T hücrelerinin timus bezinde iki aşamalı bir güvenlik süzgecinden geçirilmesiyle atılır.

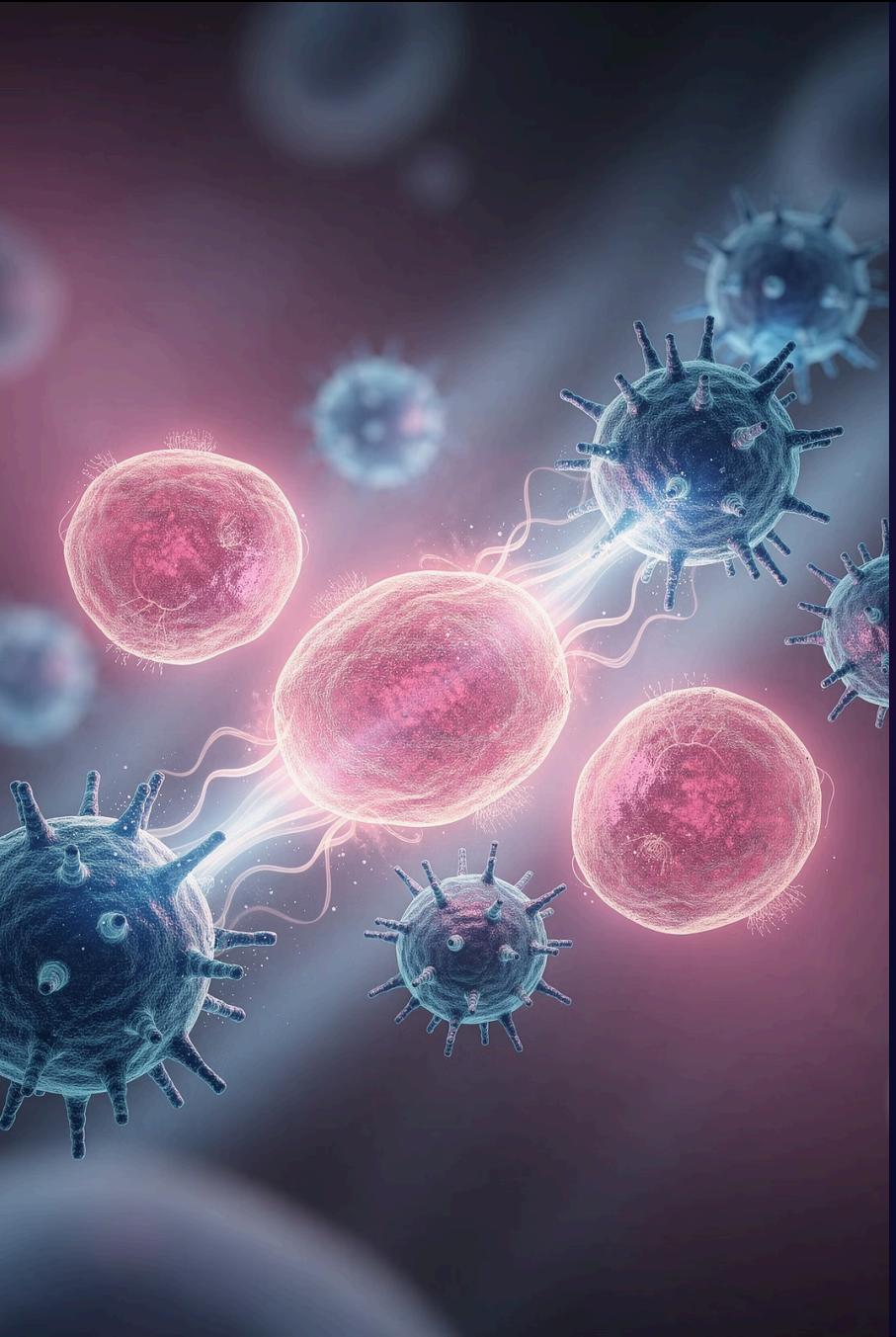
> *Bu iki eşik arasında yalnızca son derece dar bir "afinite penceresi" içinde kalan T hücresi dolaşıma katılabilir. Böylesine hassas bir kalibrasyon, hangi bilgi ve iradenin tertibini yansıtır?*

Pozitif Seleksiyon

MHC moleküllerine zayıf da olsa bağlanabilen T hücreleri hayatta kalır; bağlanamayanlar apoptoza yönlendirilir.

Negatif Seleksiyon

Öz-antijenlere *çok güçlü* bağlanan, yani potansiyel olarak otoreaktif olan T hücreleri tehlikeli kabul edilerek klonal delesyonla ortadan kaldırılır.



Periferik Tolerans: İkincil Güvenlik Mekanizmaları

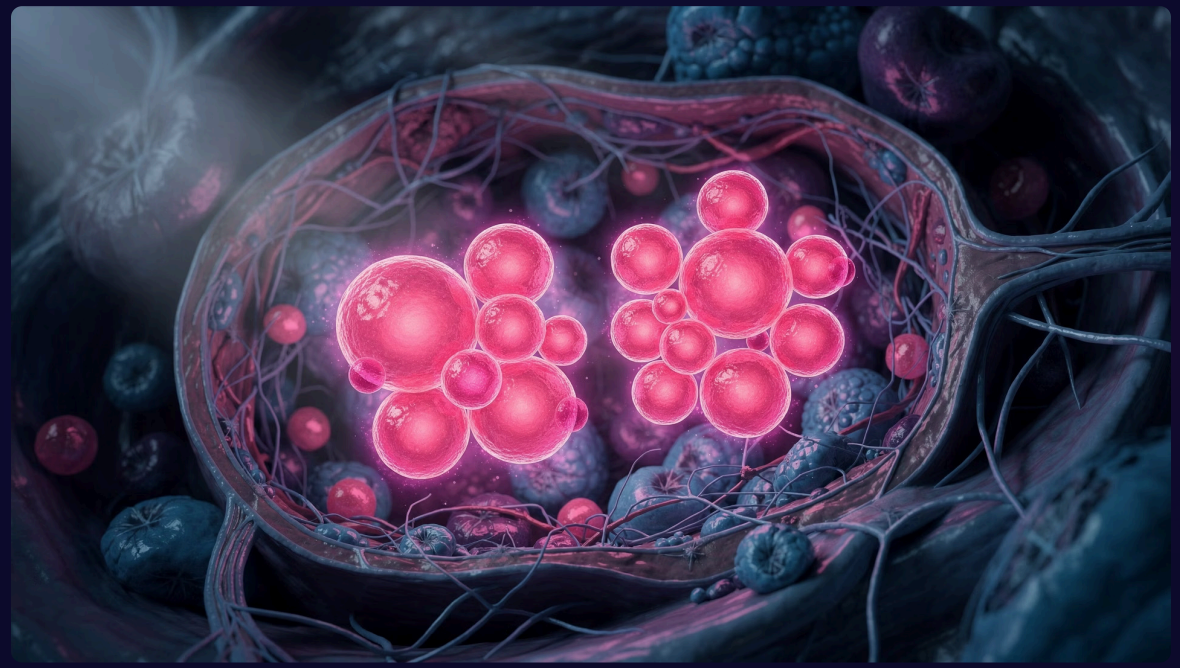
Merkezi toleransı aşan otoreaktif hücreler, periferik mekanizmalarla kontrol altında tutulur.

Düzenleyici T Hücreleri (Treg)

Baskılayıcı sitokinler salgılayarak veya doğrudan temas kurarak otoreaktif efektör T hücrelerinin aktivasyonu engellenir; Treg işlevindeki bozukluklar otoimmün hastalıkların temel nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır.

Klonal Anerji

Ko-stimülasyon sinyali olmadan öz-antijenle karşılaşan otoreaktif T hücresi aktive edilmez; işlevsiz, "anerjik" bir duruma sokulur.



İmmünolojik Hafıza: Tecrübenin Güce Dönüşümü

Birincil immün yanıt sırasında aktive edilen lenfositlerin küçük bir kısmı, enfeksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra uzun ömürlü **bellek hücrelerine** dönüştürülür.

- Bellek B hücreleri lenf düğümleri ve dalakta yıllarca, hatta on yıllarca sessizce bekler
- Bellek T hücreleri vücutta dolaşarak ya da dokulara yerleşerek (*doku-yerleşik bellek T hücreleri*) gözetim görevini sürdürür
- Bu popülasyon, organizmanın immünolojik tarihinin canlı kaydını oluşturur

İkincil İmmün Yanıtın Üstünlükleri

Aynı antijenle ikinci karşılaşmada bellek hücreleri sayesinde birincil yanıta kıyasla üç temel üstünlük gözlemlenir.

Hız

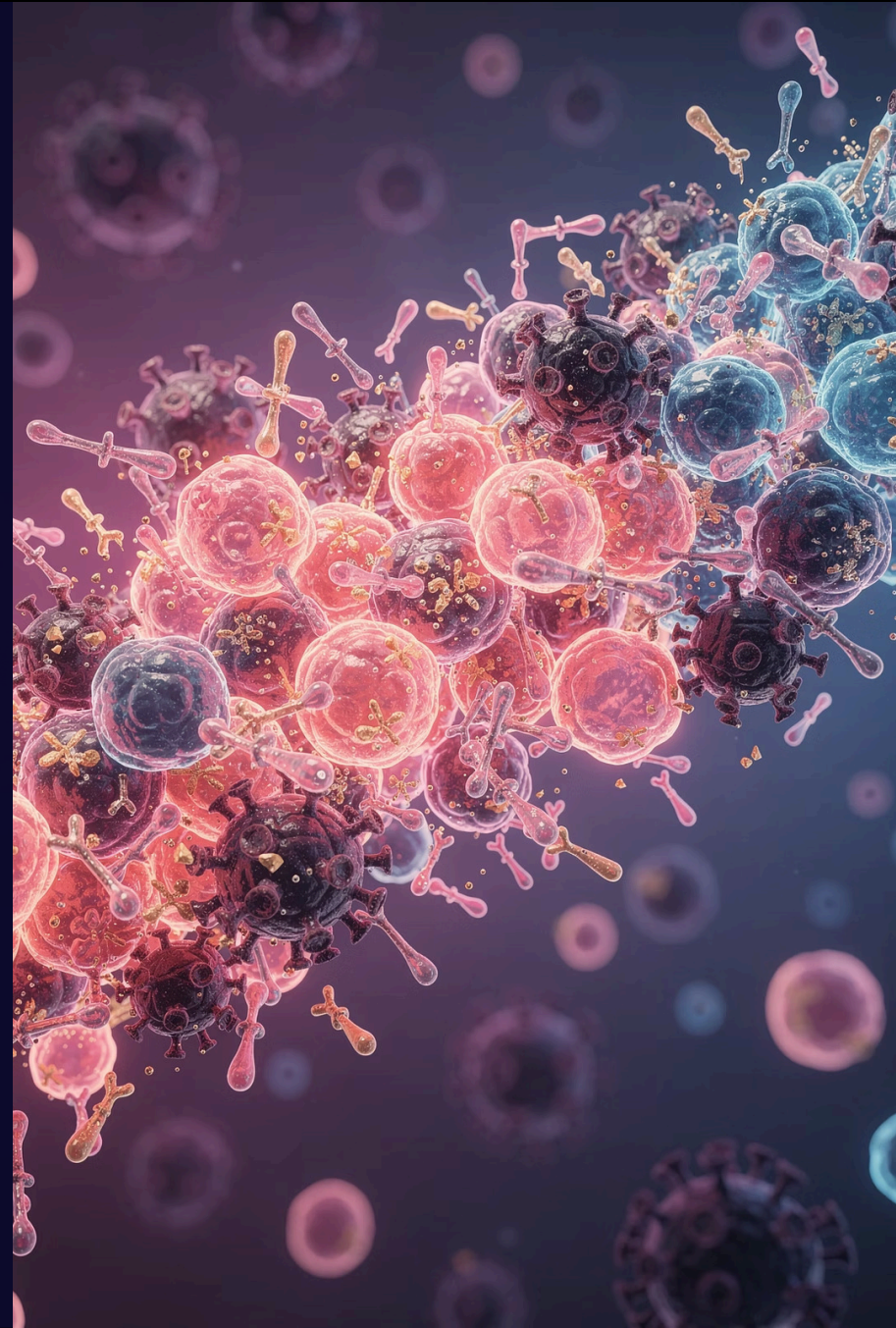
Yanıt saatler veya 1-2 gün içinde başlar; patojenin yayılmasına fırsat tanınmaz.

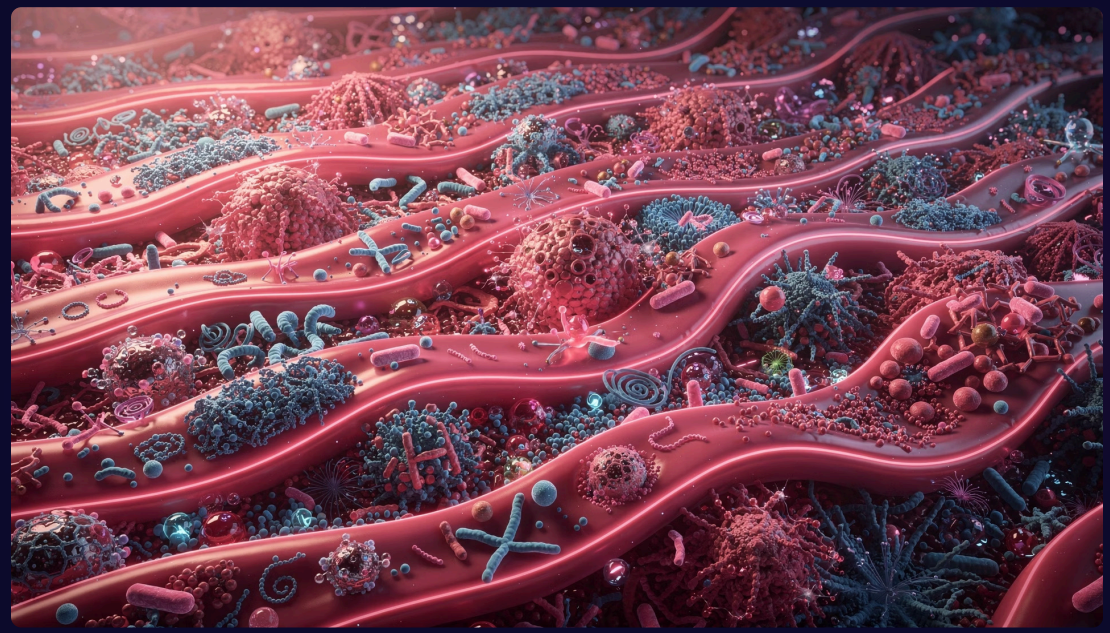
Güç

Çok daha fazla sayıda efektör hücre ve antikor üretilir.

Nitelik

"Afinite olgunlaşması" süreciyle seçilmiş bellek B hücrelerinden üretilen antikorlar, antijene çok daha yüksek afiniteyle bağlanır ve patojeni daha etkili biçimde nötralize eder.





Mikrobiyota ve Bağışıklık: Kapsamın Yeniden Çizilmesi

Bağırsak mikrobiyotası, trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan ve bağışıklık sisteminin gelişimi ile eğitimi üzerinde hayati etkiler bırakan bir ekosistemi temsil eder.

- Doğumdan itibaren başlayan bu etkileşim, immün hücre dengesinin düzenlenmesi için gereklidir
- Mikrobiyotadaki dengesizliklerin (disbiyozis) alerjiler, otoimmün hastalıklar ve inflamatuar bağırsak hastalıklarının gelişiminde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur
- Bu bulgular, bağışıklık sisteminin "öz" tanımının tolere edilen mikrobiyal "diğerlerini" de kapsayacak şekilde genişletilmesi gerektiğini düşündürmektedir

Nöro-İmmünoloji: İki Sistemin Diyalogu

Sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında iki yönlü ve yoğun bir iletişim ağı kurulduğu anlaşılmaktadır.

Meningeal İmmün Hücreler

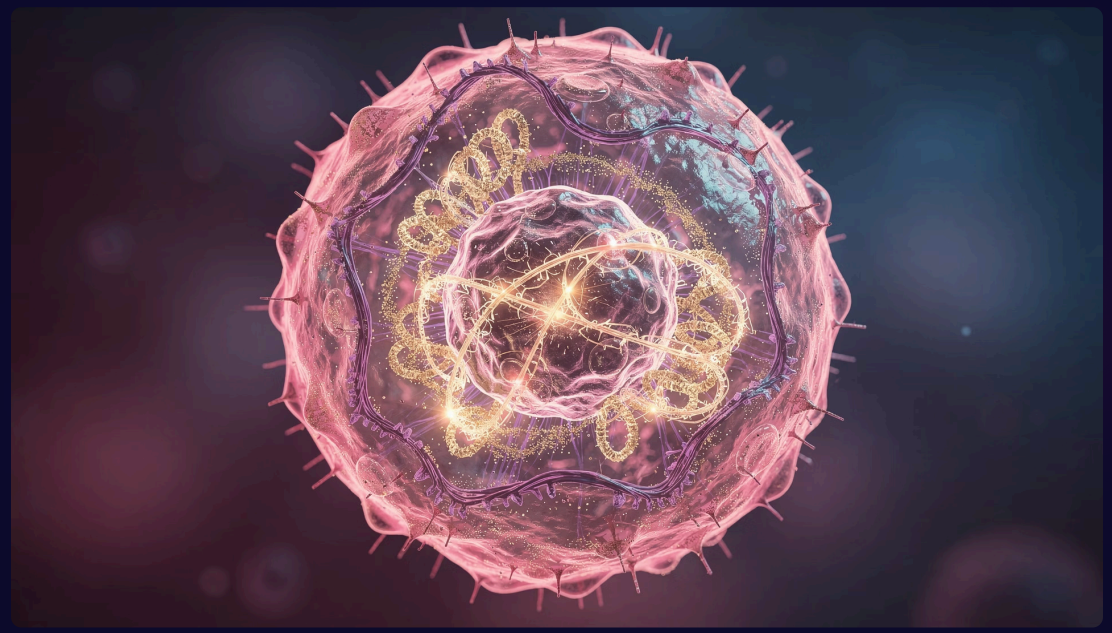
Beyni çevreleyen menikslerde önemli bir immün hücre popülasyonu bulunduğu keşfedilmiştir.

Bilişsel Süreçler

Meninkslerdeki Treg hücrelerinin öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçlerin sağlıklı işlemesinde rol oynadığına dair bulgular elde edilmiştir.

Nörodejeneratif Hastalıklar

Bu etkileşim, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklardaki immün bileşenlerin anlaşılması için yeni kapılar aralamaktadır.



Eğitilmiş Bağışıklık: Doğal Sistemde Hafıza İzi

Doğal bağışıklığın hafıza yeteneğinden yoksun olduğu yönündeki klasik kabulün sorgulandığı yeni bir kavram gündeme gelmiştir: **eğitilmiş bağışıklık** (*trained immunity*).

- Makrofajlar ve NK hücreleri, bir mikroorganizma veya aşıyla ilk karşılaşmalarının ardından metabolik ve epigenetik olarak yeniden programlanabilir
- Bu yeniden programlama, sonraki enfeksiyonlara karşı daha güçlü ve hızlı bir yanıt verilmesini sağlar
- Doğal ve edinsel bağışıklık arasındaki keskin sınırın bulanıklaşması, hafıza ilkesinin biyolojik savunmada çok daha temel bir özellik olabileceğine işaret etmektedir

Hassas Ayarlar: Afinite Penceresi

Sistemin işleyişi, bıçak sırtı dengeler üzerine tertip edilmiştir; bunun en çarpıcı örneği timus bezindeki T hücresi seçilimidir.

1

Çok Zayıf Bağlanma

Hücre işlevsiz kabul edilerek yok edilir (**pozitif seleksiyon eşiği**).

2

Dar Afinite Penceresi

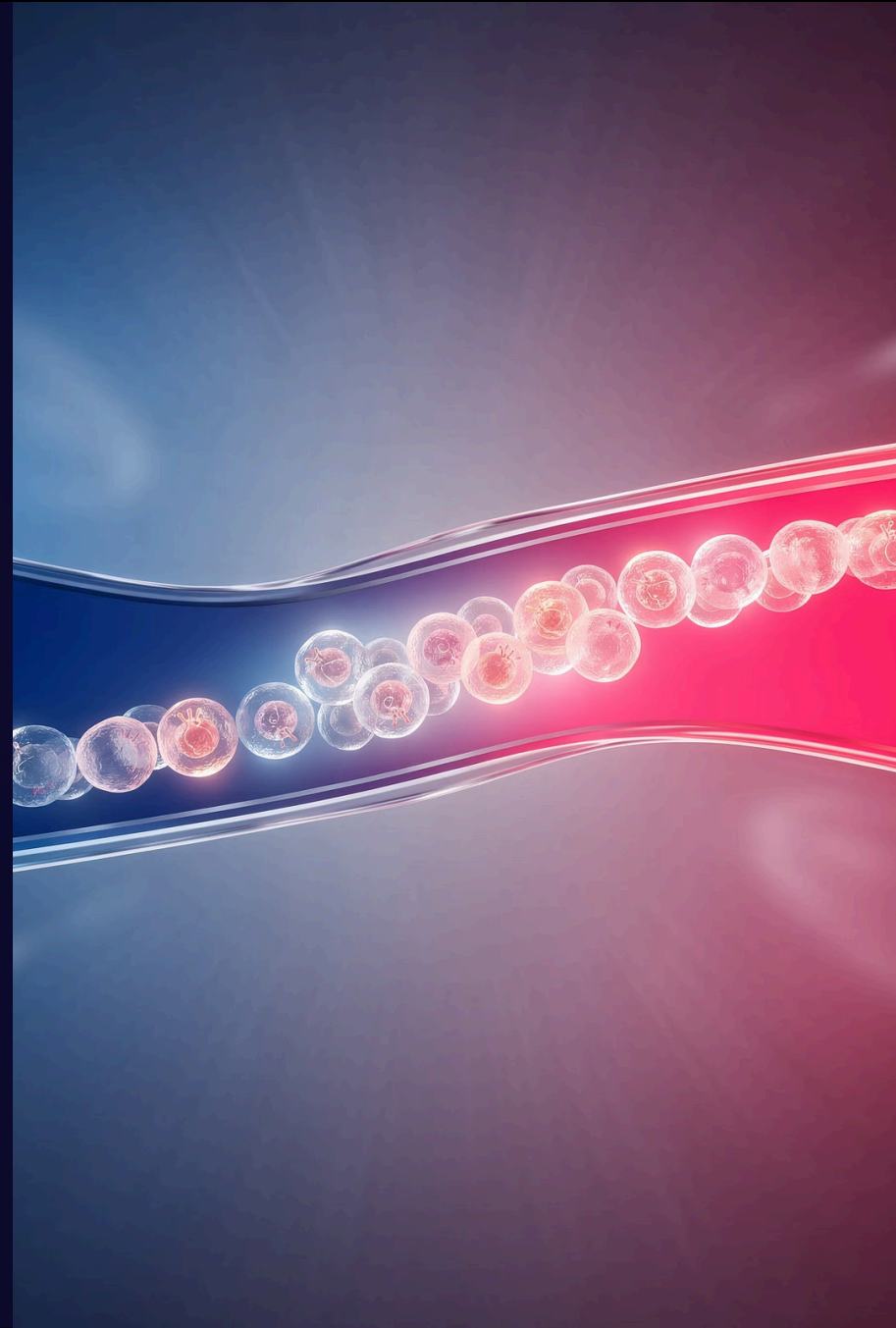
Dolaşıma katılmak için bu iki eşik arasındaki son derece dar afinite penceresinde kalınması gerekir.

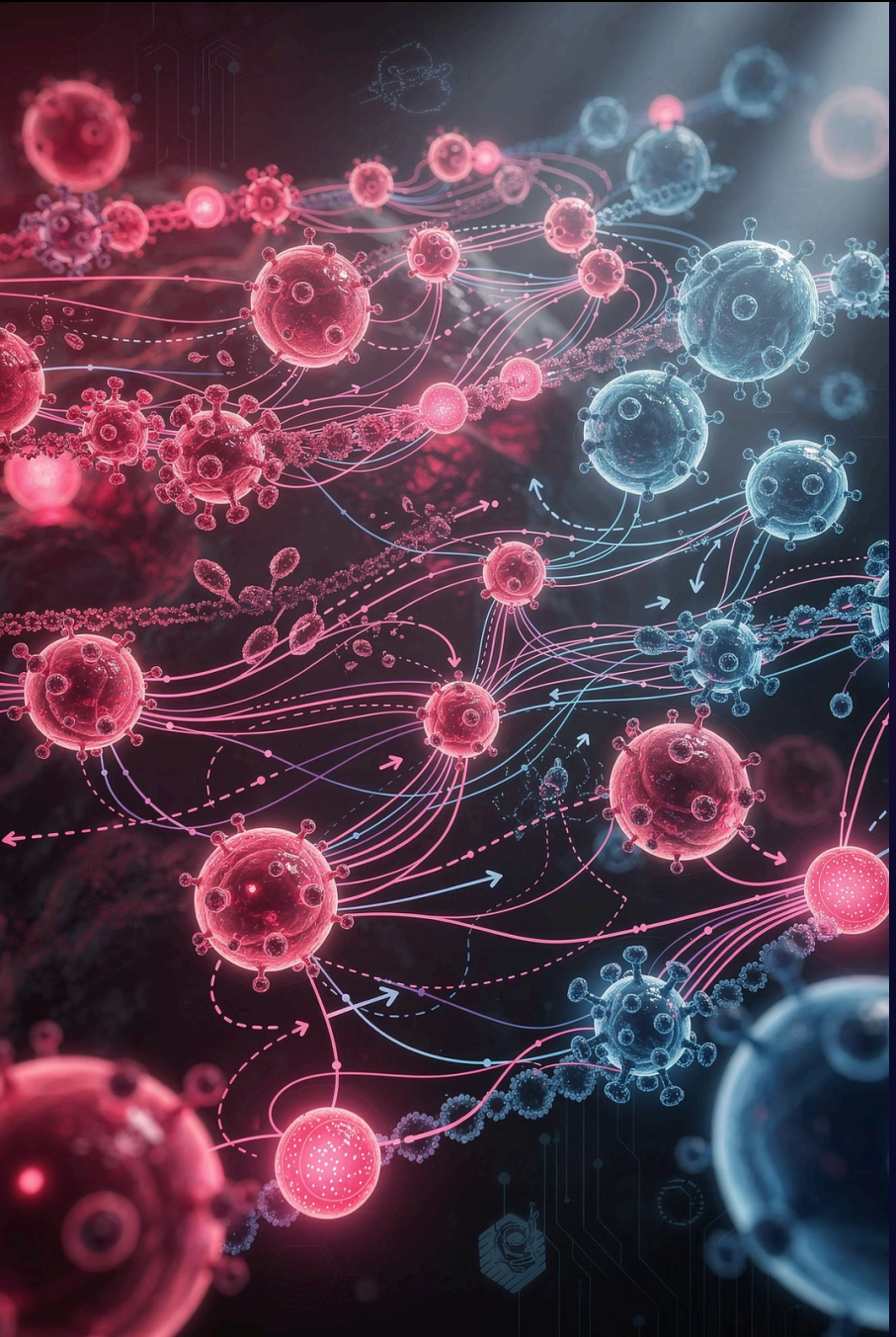
3

Çok Güçlü Bağlanma

Hücre otoreaktif kabul edilerek yok edilir (**negatif seleksiyon eşiği**).

> *Hem etkili hem de kendine zarar vermeden çalışan bir sistemin bu denli ince kalibrasyona sahip olması, tesadüfen açıklanamaz.*





Amaçlı İşleyiş: Onlarca Hücrenin Tek Hedefe Kilitlenmesi

Bağışıklık yanıtı, her adımı bir sonrakini hazırlayan, nihai bir amaca yönelik son derece organize bir süreçtir.

Onlarca hücre tipi ve yüzlerce sitokin molekülünün doğru zamanda, doğru yerde ve doğru miktarda devreye girmesi, bütün parçaların tek bir gayeye hizmet edecek şekilde tertip edildiğini gösterir.

Antikor Yapısı: Formun İşleve Mükemmel Uyumu

Antikor molekülü, yapısı ile işlevi arasındaki uyum bakımından sanatlı bir örnek sunar.

Değişken Bölge

İki ağır ve iki hafif zincirden oluşan Y şekilli proteinin değişken bölgesi, milyonlarca farklı üç boyutlu yapı alabilecek şekilde kodlanmıştır.

Anahtar-Kilit İlişkisi

Her bir antikorun değişken bölgesi, yalnızca tek bir spesifik antijene anahtar-kilit ilişkisiyle bağlanır.

Yapısal Özgüllük

Bu yapısal özgüllük, antikorun işlevinin temelidir.

İndirgemeci Dilin Sınırları: Fail ile Fiil Ayrımı

Bilimsel anlatımlarda cansız yapılara irade ve karar atfeden dil, nedenselliği açıklamak yerine bir yanılsama üretir.

Yanıltıcı İfade

"B hücreleri antikor üretmeyi *seçer*"

Doğru İfade

Antikorlar, B hücreleri tarafından üretilir.

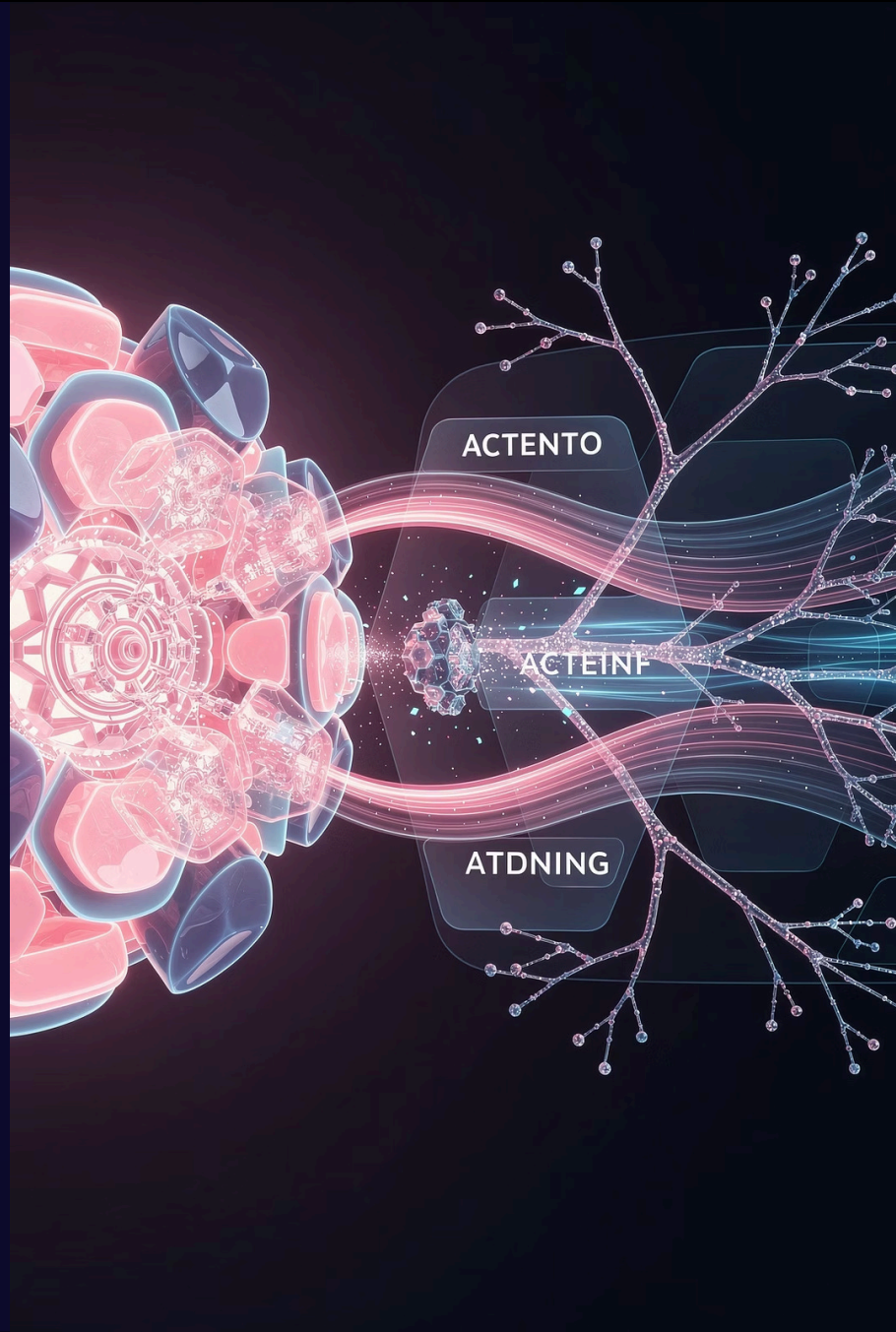
Yanıltıcı İfade

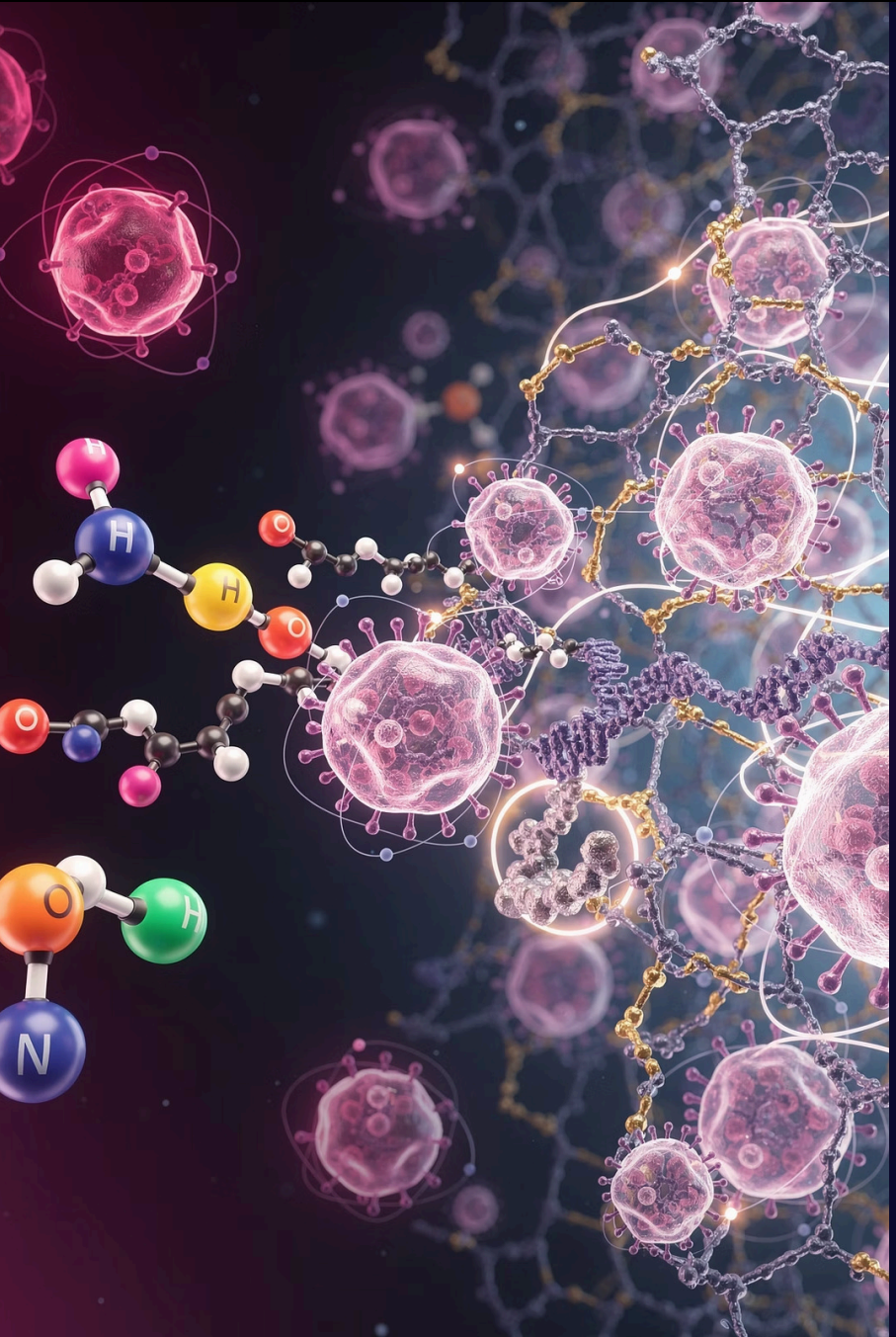
"T hücreleri enfekte hücreyi öldürmeye *karar verir*"

Doğru İfade

Enfekte hücreler, CTL'ler tarafından apoptoza yönlendirilir.

Süreçlerin ve kanunların kendisi fail değil, bir failin tertip ettiği işleyişin tarifine verilen addır.





Hammadde ile Sanat Eseri Arasındaki Uçurum

Bağışıklık sistemi, karbon, hidrojen, oksijen ve azot gibi cansız atomlardan tertip edilmiştir; bu atomlar tek başlarına herhangi bir tanıma, hafıza veya koordinasyon özelliği barındırmaz.

Ancak belirli bir plan dahilinde tertip edildiklerinde, atomların kendisinde hiç bulunmayan özellikler ortaya çıkar:

Tanıma

Trilyonlarca dost hücre arasından tek bir düşman bakterinin ayırt edilmesi.

Hafıza

Bir patojenin kimliğinin on yıllar boyunca bellek hücrelerinde saklanması.

Koordinasyon

Milyarlarca hücrenin genel bir planın gerektirdiği rolü üstlenerek birlikte hareket etmesi.

> *Hammadde olan atomlarda bu özellikler bulunmaz. Suyun kaldırma kuvveti, hidrojen veya oksijen atomunun kendisinde olmadığı gibi. Cansız bileşenler, kendilerinde var olmayan bir planı nasıl takip edebilir?*

Genel Sentez

Bu derste, bağışıklık sisteminin çok katmanlı mimarisinden immünolojik hafızanın mekanizmalarına uzanan bütün bir düzen incelendi.

1 Mimari ve Entegrasyon

Birincil ve ikincil lenfoid organlardan oluşan coğrafi mimari; hızlı-genel doğal sistem ile yavaş-özgül-hafızalı edinsel sistemin entegrasyonu ele alındı.

2 Öz-Tolerans

MHC aracılı antijen sunumu ve timus bezindeki çift aşamalı seçilim, öz-toleransın nasıl tesis edildiğini açıkladı.

3 İmmünolojik Hafıza

Bellek hücrelerinin oluşumu ile ikincil yanıtın hız, güç ve nitelik bakımından üstünlüğü, tecrübenin kalıcı bir güce dönüştüğünü gösterdi.

4 Bütüncül Sistem

Mikrobiyota, nöro-immünoloji ve eğitilmiş bağışıklık bulguları, sistemin sanılandan çok daha bütüncül ve etkileşimli olduğuna işaret etti.

> Hammaddesinde bulunmayan tanıma, hafıza ve koordinasyon gibi özellikleri sergileyen bu nizamlı ve sanatlı savunma sistemi, ilim, irade ve kudret sahibi bir yaratıcı, tasarlayıcı ve idare edicinin eserinden başka bir şeyle açıklanamaz.